Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. H. E. Bock

Experimentelle Amyloidose unter Beeinflussung von ultraviolettem Licht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Joachim Feuerbacher
aus Calw

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0096

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. H. E. Bock

Experimentelle Amyloidose unter Beeinflussung von ultraviolettem Licht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Joachim Feuerbacher
aus Calw

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.P. Missmahl
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Missmahl für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die stets freundliche und wertvolle Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Zur Einteilung der Amyloidosen 2

III. Die Struktur des Amyloids 4

IV. Färberisches Verhalten und Identifikation 5

V. Die Pathogenese der Amyloidose 6
- A. Die Infiltrationstheorie 6
- B. Befunde an der Amyloidsubstanz 9
- C. Immunsuppression und Amyloidose 11
- D. Die Sekretionstheorie 12

VI. Material und Methoden 14

VII. Ergebnisse 16
- A. Mortalität 16
- B. Makroskopische Veränderungen 16
- C. Histologische und histochemische Befunde 17
  - a. Die Amyloidentwicklung in der Milz 17
  - b. Die Amyloidentwicklung in der Leber 22
- D. Das Verhalten der Serumeiweiße 24

VIII. Diskussion 28

IX. Zusammenfassung 31

Literatur 33

I. EINLEITUNG

Die Pathogenese der Amyloidkrankheit ist, seit der ersten Darstellung ihrer morphologischen und histochemischen Grundzüge durch VIRCHOW (66, 67, 68), den verschiedensten Deutungen unterworfen worden.

Nachdem LETTERER 1926 (28) eine Beziehung zwischen Bluteiweißbild und Amyloidose gefunden hatte, kam man sehr bald zu der Ansicht, daß der Amyloidose immunopathologische Vorgänge zugrunde liegen müssen (29, 32). Hieraus wurden dann die verschiedenen Hypothesen für die Entstehung des Amyloids abgeleitet.

Die eine Theorie besagt, daß im Blut kreisende Vorstufen, die von Plasmazellen und anderen lösliches Protein erzeugenden Zellen produziert werden, sich am Ort der Amyloidbildung niederschlagen, sei es durch Antigen-Antikörper-Reaktion (29, 32) oder durch metabolische Einflüsse (64) (Infiltrationstheorie) (28, 30, 54, 56).

Die andere Theorie geht von der engen Beziehung der Amyloidsubstanz zu Zellen des RES, Fibroblasten und Plasmazellen aus und besagt, daß das Amyloid am Ort der Ablagerung gebildet wird (43, 33, 34, 62, 70) (Sekretionstheorie).

MISSMAHL beobachtete vor einigen Jahren in einem Versuch, daß bei Mäusen, die zusätzlich zur amyloiderzeugenden Behandlung Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht erhielten, eine besonders ausgeprägte Beziehung zwischen Amyloid und RE-Zellen besteht (nicht veröffentlicht).

Auf seine Anregung hin soll in der folgenden Arbeit genauer untersucht werden, wie sich die Amyloidablagerungen unter dem Einfluß von ultraviolettem Licht gestalten und welche Beziehungen zwischen Serumglobulinen und Amyloidose bestehen.

II. ZUR EINTEILUNG DER AMYLOIDOSEN

Um die experimentelle Amyloidose im Rahmen der verschiedenen Amyloidoseformen - unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt ihrer Pathogenese - zu verstehen, muß eine Einteilung, der sie zugeordnet werden kann, zugrundeliegen.

Neben der Einteilung von KING (24), der nach rein pathologisch-anatomischen Prinzipien eine typische Amyloidose (mit Befall von Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und Darm) von einer atypischen Form (Befall von quergestreifter Muskulatur, Herz- und Nervensystem) unterscheidet, ist im heutigen Schrifttum vor allem die Einteilung nach REIMANN u. a. (51) verbreitet. Sie unterscheiden nach klinisch-pathologischen Gesichtspunkten:

1.) Primäre Amyloidose = Paramyloidose
keine Grundkrankheit, atypische Verteilung,

2.) sekundäre Amyloidose
mit Grundkrankheit (Ausnahme: multiples Myelom),
vorwiegender Befall von Leber, Milz, Niere und Nebenniere.

3.) Tumorförmige Amyloidose
solitäre oder multiple tumorartige Amyloidmassen,

4.) Amyloidose als Komplikation eines multiplen Myeloms.

Die Beobachtung, daß Amyloidablagerungen nicht an bestimmte Organe gebunden sind, sondern immer in Beziehung zu praexistenten normalen kollagenen oder retikulären Bindegewebsfasern stehen (38, 40), führte zu folgender Klassifikation (19):

	periretikuläre Amyloidose	perikollagene Amyloidose
hereditär	Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber (HELLER u. a.) Amyloidose mit Urtikaria und Taubheit. (MUCKLE u. WELLS)	neuropathische fam. Amyloidose (ANDRADE; HORTA) Cardiopathische fam. Amyloidose (FREDERIKSEN u. a.)
erworben	Amyloidose als Folge einer bekannten Grundkrankheit (Tbc, Osteomyelitis etc.)	Amyloidose bei mult. Myelom
idiopathisch	Amyloidose ohne nachweisbare Grundkrankheit mit typischer Verteilung	Amyloidose ohne nachweisbare Grundkrankheit mit atypischer Verteilung

Die "sekundäre" bzw. die "periretikuläre erworbene" Amyloidose entspricht dabei der experimentellen Form. Sie gehören sowohl nach der Art der Ablagerung als auch nach ihrer Genese zusammen (43).

III. DIE STRUKTUR DES AMYLOIDS

Die Anschauung, daß es sich beim Amyloid um eine amorphe und homogene Substanz handelt, konnte durch neuere elektronen- und polarisationsmikroskopische Arbeiten widerlegt werden.

Bei allen Arten vom Amyloid konnte Doppelbrechung und damit ein gerichteter, micellarer Bau nachgewiesen werden (37, 53 . Ursache der Doppelbrechung sind dabei im Amyloid liegende maskierte Fasern, an welche Amyloidfibrillen gerichtet angelagert sind.

Diesen Befunden entsprechend konnten später COHEN und CALKINS sowie CAESAR in elektronenoptischen Untersuchungen eine deutliche feinfibrillare Struktur des Amyloids jeglichen Ursprungs nachweisen (7, 10 .

Die Fibrillen haben eine durchschnittliche Länge von 3 600 A bis 4 000 A (7, 17), sie kann bis zu 16000 A betragen (10).

Die Angaben über die Dicke der Fibrillen liegen zwischen 50 bis 100 A (7, 17, 18, 3).
Einige Autoren beschrieben am Amyloid eine periodische Querstreifung bzw. Granulierung. Die Angaben über die Länge der Periodik liegen bei 40 A (18 und 55 A (17).

Die engen Beziehungen zwischen Amyloidfibrillen und Bindegewebsfasern konnten auch elektronenoptisch nachgewiesen werden (17).

IV. FÄRBERISCHES VERHALTEN UND IDENTIFIKATION

Das Amyloid zeigt, wahrscheinlich abhängig von absorbierten Substanzen (Serumeiweiße, Lipide, Polysaccharide, Eisen), verschiedenes färberisches Verhalten (43).
Gebräuchliche Färbungen sind im allgemeinen Kongorot, Jodschwefelsäure, Methylviolett, Kresylviolett, van Gieson und PAS.

Die Metachromasie mit Methylviolett und Kresylviolett geht nach SCHMITZ-MOORMANN (55) auf ein neuraminsäurehaltiges Mucoproteid zurück. Als sichere Methode gilt die van-Gieson-Färbung, die, wie die Kongorotreaktion, eine Unterscheidung zwischen hyalinentartetem Bindegewebe und Amyloid gestattet (59).

Die histologische Darstellung amyloider Niederschläge mit Kongorot wurde von BENNHOLD (5) beschrieben. Diese Reaktion ist weitgehend spezifisch und praktisch an allen amyloiden Ablagerungen positiv, weil die Farbstoffteilchen gerichtet in die fibrilläre Struktur des Amyloids eingelagert werden. Dies führt im Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars zu einer spezifischen, grünen, anomalen Polarisationsfarbe, die als empfindlichster lichtmikroskopischer Nachweis für Amyloid gilt (39, 41, 42).

Nach MISSMAHL (43) müssen für die Identifikation des Amyloids folgende Kriterien erfüllt sein:
1.) Das färberische Verhalten im histologischen Schnitt,
2.) die extrazelluläre Ablagerung,
3.) die Doppelbrechung,
4.) die fibrilläre Feinstruktur.

V. DIE PATHOGENESE DER AMYLOIDOSE

Die Frage nach Herkunft und Bildung der amyloiden Substanz ist eines der meist diskutierten und umstrittensten Probleme der Amyloidoseforschung.

Im Verlauf der verschiedenen Untersuchungen, die sich mit den im Gewebe auftretenden licht- und elektronenmikroskopisch fassbaren Veränderungen, mit histochemischen bzw. histoserologischen Befunden an der Amyloidsubstanz, mit der Immunopathologie dieser Krankheit und schließlich auch mit Funktionsänderungen des aktiven Mesenchyms befaßten, haben sich grundsätzlich zwei Theorien herauskristallisiert. Diese sind:

1.) Die Infiltrationstheorie,
2.) Die Sekretionstheorie (siehe Einleitung).

A. DIE INFILTRATIONSTHEORIE

Nach der Infiltrationstheorie sollen Plasmazellen oder andere losliches Protein erzeugende Zellen eine Vorphase des Amyloids in das Blut abgeben, welche dort kreist und am Ort der Amyloidablagerung niedergeschlagen wird.

M.B. SCHMIDT stellte 1904 aufgrund histomorphogenetischer Untersuchungen fest, daß die Amyloidsubstanz als solche nicht aus der krankhaft umgewandelten Parenchymzelle stamme, sondern, aus dem flüssigen in den festen Zustand übergehend, in den Saftbahnen des Bindegewebes abgelagert wird (54).

Nachdem die chronische Eiterung als Ursache für diese Krankheit erkannt war, bildete sich die Vorstellung, daß der nicht ausgeschiedene Eiter vom Körper innerhalb der Organe niedergeschlagen werde (31).
Diese Vorstellung wurde später mit dem Gedanken der Paraproteine und deren Beziehung zur Amyloidkrankheit wieder aufgenommen. Die These vom nicht ausscheidbaren Eiweiß wurde bestärkt als KUCZINSKY (25) durch langdauernde Caseininjektionen bei Mäusen in einem relativ hohen Prozentsatz Amyloid erzeugen konnte.

Befunde von LETTERER (28), wonach auch eiweißfreie Injektionsmittel zur Amyloidose führen, verneinen die eben erwähnte Annahme. LETTERER stellte

vielmehr eine enge Beziehung zwischen Hyperglobulinämie und Amyloidbefall sowie eine enge Verwandschaft des amyloiden Eiweißkörpers mit den Serumglobulinen fest. Als Ursache der Amyloidkrankheit vermutete er eine Eiweißstoffwechselstörung, die sich auch im Verhalten der Serumglobuline widerspiegelt.

LOESCHKE (32) nahm aufgrund serologischer Untersuchungen eine immunopathologische Grundlage der Amyloidose an. Er ging dabei von der Vorstellung aus, daß die Amyloid- bzw. Hyalinbildung der gestaltlich faßbare Ausdruck von Antigen-Antikörper-Bindungen im Gewebe sei. Als Ursache für diese Antigen-Antikörper-Präzipitation im Gewebe hielt er ein starkes Überwiegen der antigenen Substanzen im Blut.

LETTERER (29) griff diesen Gedanken auf und sah eine Stütze dieser Hypothese darin, daß er in vitro zwischen dem Serum von Mäusen mit experimentell erzeugter Amyloidose und dem Serum von Mäusen, die bei gleicher Vorbehandlung keine Amyloidose bekamen, eine Trübungsreaktion erhielt.

Bei der Prüfung dieser Befunde mit der empfindlicheren Agargeldiffusionsmethode konnte SCHNEIDER (56) keine Präzipitatlinien nachweisen.

Die von LETTERER (28) gefundene enge Beziehung zwischen Amyloidbefall und Hyperglobulinämie wurde in neuerer Zeit durch elektrophoretische Untersuchungen bei experimenteller Amyloidose bestätigt. Diese Befunde ließen sogar einen Kausalzusammenhang zwischen den Serumeiweißveränderungen und den Eiweißablagerungen im Gewebe vermuten.

OTT und SCHNEIDER (46) fanden im Verlauf der amyloiderzeugenden Behandlung zunächst eine Periode mit überwiegender Vermehrung der alpha-2- und beta-3-Globuline (erste bis dritte Woche). Das zunächst zum Abfall neigende gamma-Globulin reagierte nach dieser Phase mit einem wechselnd starken Anstieg unter weiterem Abfall des Albumins. Nach etwa vier Wochen war ein Endzustand erreicht, der eine etwa gleichmäßige Vermehrung sämtlicher Globulinfraktionen mit wechselndem Verhalten der gamma-Globuline zeigt.

Damit weisen die Plasmaproteine bei der Amyloiderzeugung ein Verhalten auf, das zunächst mit der Konstellation der akuten später mit der Konstellation der chronischen Entzündung vergleichbar ist.

Grundsätzlich gleiche Ergebnisse erhielten auch LETTERER und SCHNEIDER sowie BOHLE, HARTMANN und POHLA (30, 6). Letztere fanden zur Zeit der stärksten gamma-Globulinvermehrung Amyloid, deshalb hielten sie Störungen der Eukolloidität, bedingt durch Erniedrigung der Albumine bei starker Ver-

mehrung der grobdispersen Eiweißfraktionen, als eine wesentliche Voraussetzung für die Ausfällung des Amyloids.

Einzelne Autoren stellen vor allem einen Anstieg der beta-Globuline (58, 52), andere einen Anstieg der alpha-2-Globuline (16) oder gamma-Globuline (64, 21) in den Vordergrund.

Um zu klären, wie sich die Globuline, insbesondere die Immunglobuline, während bzw. nach dem Amyloidbefall verhalten, führte SCHNEIDER einen langdauernden Amyloidversuch durch (56).
Nach dieser Untersuchung betreffen die Bluteiweißveränderungen in der Phase der Amyloidbildung vor allem die Immunglobulingruppe mit einem besonderen Hervortreten ihrer Subfraktionen im Bereich der rascher wandernden gamma-Globuline und der am langsamsten wandernden beta-Globulingruppe. Dabei kann im Ablauf der Dysproteinämie die starke Immunglobulinvermehrung durch Phasen einer passageren Verminderung unterbrochen werden. SCHNEIDER nimmt einen engen Zusammenhang zwischen Dysproteinämie und Amyloidbildung an und deutet seine Befunde dahingehend, daß die Prozesse der Amyloidbildung und Ausfällung sowohl nebeneinander als auch hintereinander ablaufen können, mit dem Resultat einer vorübergehenden Immunglobulinverminderung zum Zeitpunkt der Amyloidausfällung.

Die Beobachtung eines Amyloidbefalls beim Plasmocytom führte APITZ (1) zur Konzeption der Paraproteinose und Paraproteinämie als Grundlage der Amyloidentstehung. RANDERATH (47) dehnte später die Paraproteinthese anhand besonderer feingeweblicher Befunde bei der Amyloidnephrose auf sämtliche Amyloidfälle aus, unter der Vorstellung, daß sogenannte und vermeintlich plasmafremde Eiweißkörper (Paraproteine) in der Blutbahn kreisen, um schließlich in Form des amyloiden Eiweißkörpers in den Geweben auszufallen.

Nach HITZIG (20) werden heute abnorm strukturierte, biologisch meist inerte Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline als Paraproteine bezeichnet.

OSSERMANN (45) beschrieb in neuerer Zeit das Auftreten solcher Paraproteine an vierzig Fällen mit verschiedenen Amyloidosen. In fast allen Fällen mit generalisierten Amyloidosen fiel ein M-Gradient im Serum oder Urin sowie häufig Bence-Jones Protein vom Typ I (K) oder Typ II (L) auf. Bei sekundären Amyloidosen stellte er eine Vermehrung des gamma-A-Globulins um das zwei- bis vierfache der Norm fest.

MISSMAHL (43) konnte bei acht von dreizehn Fällen mit frühzeitig entdeckter idiopathischer perikollagener Amyloidose weder im Serum noch im Urin ein

Paraprotein finden. Von den restlichen fünf hatten zwei gamma-A-, zwei gamma-G-Paraproteine und einer ein μ-Plasmocytom. In neunzehn Fällen mit gesicherter sekundärer periretikulärer Amyloidose ergab die Papierelektrophorese in keinem Fall einen M-Gradienten.

SCHNEIDER (56) konnte in den Seren amyloidbefallener Mäuse weder durch Immunelektrophorese noch im immunologischen Absättigungsversuch Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Paraproteinose gewinnen.

Die direkte Beziehung zwischen Serumeiweißen und Amyloidentstehung wird auch durch Beobachtungen, die LINKE (27) in ausführlichen Parabioseversuchen gemacht hat, in Frage gestellt. Bei Parabiosen zwischen homozygoten Mäusen, von denen bei einem Partner eine Amyloidose erzeugt wurde, erkrankte das nicht behandelte Tier nicht häufiger an Amyloidose als bei Partnern, bei denen das behandelte Tier kein Amyloid entwickelte, obwohl zwischen beiden Parabiosetieren täglich das zehnfache ihres gemeinsamen Blutvolums ausgetauscht wurde.
Hieraus kann geschlossen werden, daß im Blut kreisende Eiweißkörper oder Blutzellen allein keine Amyloidose erzeugen können.

B. BEFUNDE AN DER AMYLOIDSUBSTANZ

Eine starke Stütze fand die These, wonach das Amyloid das Produkt einer Antigen-Antikörper-Reaktion und somit eine den Immunglobulinen nahe verwandte Substanz sei, in der Anwendung histoserologischer Untersuchungen mit fluoreszierenden Antiseren.

So fanden MELLORS und ORTEGA (35) bei einem Fall menschlicher Amyloidose in den Glomerula an den Stellen der Amyloidablagerungen mit fluoreszierenden Antikörpern vermehrt gamma-Globulin. VAZQUEZ und DIXON (64) konnten diesen Befund bestätigen. In drei Fällen menschlicher Amyloidose konnten sie in Milz, Leber, Niere und Nebenniere vermehrt gamma-Globulin nachweisen.
Bei der caseininduzierten Amyloidose des Kaninchens fanden VAZQUEZ und DIXON (65) außerdem in der Amyloidsubstanz gegen das injizierte Antigen (Casein) gerichtete Antikörper und geringe Antigenmengen.

VOGT und KOCHEM (69) konnten bei der experimentellen Amyloidose der Maus den histoserologischen Nachweis komplementbindender Substanzen im

Amyloid erbringen. Übereinstimmend wies LACHMANN (26) mit Hilfe eines spezifischen, fluoresceinmarkierten Anti-beta-1c-Globulins für das menschliche Amyloid eine endogene Komplementbeteiligung nach.

Der elektronenoptische Nachweis geformter Strukturen im Amyloid (7, 10) ist aber mit der immunologischen Theorie schwer vereinbar, da nach der heutigen Vorstellung gamma-Globuline oder Immunpräzipitate nicht für die Bildung einer fibrillären Amyloidkomponente in Frage zu kommen scheinen (18). Dementsprechend konnten GUEFT und GHIDONI an künstlich erzeugten Antigen-Antikörper-Komplexen, die gamma-Globulin enthielten, elektronenmikroskopisch keine Fibrillenstruktur nachweisen (18).

Nach elektronenoptischen Untersuchungen von COHEN und PAUL (11) werden mit Ferritin markierte Antihuman-gamma-Globuline nicht an die Amyloidfibrillen angelagert. Sie vermuten daher, daß gamma-Globuline kein integrierender Bestandteil der Amyloidfibrillen sind.

Diese Annahme wird durch immunserologische Untersuchungen an gereinigtem Amyloid unterstützt. BENDITT und andere (4) führten an Harnstoffextrakten aus Amyloid einer menschlichen Milz Untersuchungen mittels Immunelektrophorese und einer Mikropräzipitationsmethode (Ring-Test) durch. Sie konnten dabei keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen von gamma-Globulin oder beta-2-Makroglobulin in der Amyloidsubstanz finden.

CATHCART und COHEN (9) benützen für ihre Untersuchungen gereinigte Amyloidfibrillen, welche sie in einem Glycinatpuffer gelöst hatten. Das von ihnen gewonnene Amyloid-Antiserum gab mit gelöstem Amyloid und gereinigten Fibrillen Präzipitate. Es ergaben sich dagegen keine Präzipitationen, wenn sie das gelöste Amyloid gegen Antiseren der gamma-G-, gamma-A- und gamma-M-Globuline und gegen spezifische Seitenketten-Antisera der gamma-Globulingruppe wie der K, L und gamma-Kette reagieren ließen. Das gleiche Resultat ergab sich auch bei der Reaktion zwischen Amyloid-Antiserum und den entsprechenden Serumfraktionen. Sie nehmen daher an, daß die Amyloidfibrillen kein gamma-Globulin enthalten, zumindest aber mit den geprüften Serumeiweißkörpern keine identischen Antigendeterminanten besitzen.

Da die eben genannten Untersuchungen an gereinigtem Amyloid vorgenommen wurden, stellt sich die Frage, ob die histoserologisch im Amyloid nachgewiesenen Serumeiweißkörper Bestandteil der Amyloidsubstanz sind oder nur von ihr absorbiert werden. MISSMAHL (43) spricht sich dafür aus, daß das Amyloid, wie klinische Fälle mit Hyperlipämie, Hyperfibrinogenämie und Hämosiderose gezeigt haben, sehr leicht Bestandteile des durchströmenden Blutplasmas aufnehmen kann.

So wie die Untersuchungen an gereinigtem Amyloid eine Entstehung dieser Substanz aus Antigen-Antikörper-Komplexen bzw. Serumglobulinen in Frage stellen, sprechen auch folgende Studien über Immunsuppression dafür, daß die Ursache der Amyloidose zumindest auf keiner klassischen immunologischen Grundlage beruht, sondern eher in einer Dysfunktion des immunologischen Systems gesucht werden muß.

C. IMMUNSUPPRESSION UND AMYLOIDOSE

Schon 1950 beschrieb TEILUM einen deutlichen Hemmeffekt des Cortisons auf die Anhäufung von Plasmazellen in der Milz und auf die pyroninophilen Zellen in den Nierenglomerula, verbunden mit einem Anstieg der alpha-Globuline und einem Abfall der gamma-Globuline in einem Fall von experimenteller akuter Glomerulonephritis beim Kaninchen (zit. in 60). 1952 konnte er in einem Tierexperiment zeigen, daß bei Mäusen, die nach dreiwöchiger Caseinbehandlung noch kein Amyloid erzeugt hatten, eine kurzdauernde Cortisonbehandlung sofort zu einer ausgeprägten Amyloidose führt. Der gleiche Effekt trat auch bei Gabe von ACTH und Nitrogenmustard ein. Gleichzeitig mit dem Auftreten des Amyloids beobachtete er eine Abnahme der pyroninophilen Zellen. Die pyroninophile Phase wird von ihm als aktive Phase in der mesenchymalen Reaktion, die mit einem gehäuften Auftreten von Plasmazellen, erhöhten gamma-Globulinwerten und vermehrter Antikörperproduktion verbunden ist, definiert. Diese Phase wird durch die Gabe von Cortison gehemmt, d.h. das Auftreten der Amyloidose steht mit der Unterdrückung der mesenchymalen Aktivität in Zusammenhang (60, 61).

Entsprechend TEILUM's Theorie, daß eine langdauernde antigene Stimulation zur Dysfunktion der mesenchymalen Zellen führt, deren Ergebnis die Bildung von Amyloid sein kann, fand JANIGAN (22) eine direkte Beziehung zwischen Antigenwirksamkeit und der Zeit, die er für die Erzeugung der Amyloidose brauchte. JANIGAN setzt diese kurzen Induktionszeiten in Zusammenhang mit der Ausbildung einer Immuntoleranz. Diese Deutung wird durch Befunde von CLERICI u.a. bestätigt. Sie konnten an Mäusen, die sie durch Caseininjektionen kurz nach der Geburt gegen dieses Antigen immuntolerant gemacht hatten, zeigen, daß diese zumindest in demselben Ausmaß eine Amyloidose entwickeln wie normale Tiere (14).

Die Beziehungen zwischen Thymus und Immunreaktion wurden 1961 von MILLER (36) beschrieben. Danach führt neonatale Thymektomie zu Lympho-

penie, Unfähigkeit zur Antikörperbildung und verminderter Abstoßung von Hauttransplantaten. So fanden CLERICI u. a. (15), daß kurz nach der Geburt thymektomierte Mäuse die gleiche Empfänglichkeit für die Entwicklung einer Amyloidose haben, wie nicht thymektomierte.
In einem ähnlichen Experiment stellte RANLØV (48) fest, daß erwachsene thymektomierte Mäuse viel schneller in viel größerem Umfang eine Amyloidose entwickeln als Mäuse, die nur mit Casein behandelt werden. RANLØV folgert aus seinen Untersuchungen, daß eine negative Korrelation zwischen der Fähigkeit Lymphocyten zu bilden und der Stärke des Amyloidbefalls besteht. Entsprechend dieser Feststellung gelang ihm der Nachweis, daß amyloidbefallene Tiere Hauttransplantate wesentlich später abstoßen als gesunde (49).

D. DIE SEKRETIONSTHEORIE

Die Sekretionstheorie besagt, daß das Amyloid direkt am Ort der Ablagerung von entsprechenden Zellen gebildet wird. Nach MISSMAHL (43) wird Amyloid in mesenchymalen Zellen produziert und kann ähnlich dem Kollagen extrazellulär Fibrillen bilden. Für die Amyloidbildung sollen folgende Zelltypen in Frage kommen:

a) Eiweiß und/oder mucopolysaccharidbildende Zellen des RE-Systems,
b) Fibroblasten,
c) ortsständige Plasmazellen.

Die ersten Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen Amyloidproduktion und RE-Zellen nahelegen, stammen von MAXIMOW (34) und LUBARSCH (33).
Sie stellen eine Vermehrung des Leberbindegewebes sowie methyl- und gentianaviolettpositive Zellen in Leber und Milz bei der Amyloidose fest.

APITZ (1) und OSSERMANN (44) nehmen eine Produktion des Amyloids durch Plasmazellen an. Auch CAESAR (7) fand in seinen elektronenoptischen Untersuchungen eine enge Beziehung zwischen Plasmazellen und Amyloidablagerung.

Im Zentrum der Theorie, daß Amyloid von mesenchymalen Zellen am Ort der Ablagerung gebildet wird, steht TEILUM's Zweiphasentheorie der Amyloidentwicklung (62). TEILUM definiert diese zwei Phasen folgendermaßen:

1) Eine initiale, pyroninophile Phase mit Proliferation der pyroninophilen RE- und Plasmazellen und einem Ansteigen der Serum-gamma-Globuline. Dabei ist die Pyroninophilie Ausdruck der normalen Antikörperproduktion als Antwort auf einen antigenen Stimulus.
2) Die amyloide Phase, die auf einer Suppression der proliferierenden pyroninophilen Zellen beruht und mit einer Abnahme der gamma-Globuline im Serum verbunden ist. An den Stellen, an denen Amyloid gebildet wird, treten PAS-positive Zellen auf.

Dabei kann die initiale Phase durch langdauernde Stimulation des immunologischen Systems in die amyloide Phase übergehen. Der gleiche Effekt kann experimentell (bei existierender pyroninophiler Phase) durch Gabe von Cortison erreicht werden. Aufgrund dieser Tatsache wird die Amyloidproduktion auf eine zytochemisch definierbare Dysfunktion der proteinsynthetisierenden RE-Zellen zurückgeführt.

Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Ergebnisse liefern auch die Untersuchungen von WERDELIN und RANLØV (70). Sie übertrugen durch intravenöse Injektion isolierte Milzzellen von Mäusen, die Amyloid entwickelt hatten, auf gesunde Mäuse, die sie danach noch kurz mit Nitrogenmustard behandelten. Die Empfängertiere entwickelten dann nach kurzer Zeit ebenfalls Milzamyloid. Daß die RE-Zellen aktiv am Geschehen der Amyloidbildung beteiligt sind, legen auch die Untersuchungen RANLØV's (50) über das Verhalten der Phagocytosefunktion der RE-Zellen während der experimentellen Amyloiderzeugung nahe. Er fand dabei, daß die Phagocytoserate für injizierte Kohlepartikel am Anfang des Amyloidexperiments erhöht ist und mit der Produktion von Amyloid wieder absinkt.

Amyloidbildung in Milzexplantaten wurde von COHEN u. a. (12) beschrieben. Nach elektronenoptischen Untersuchungen sollen Amyloidfibrillen sogar intrazellulär in RE-Zellen der Milzpulpa und Leber vorkommen (2, 12).

VI. MATERIAL UND METHODEN

Zur Durchführung der Versuche wurden 75 erwachsene, männliche Mäuse vom Stamm NMRI benutzt. Sie hatten ein Ausgangsgewicht von durchschnittlich 30 Gramm. Die Ernährung bestand aus Leitungswasser und "Latz-Mäusefutter" [1].

Folgende Versuchsanordnung wurde getroffen:

Gruppe A — 30 Mäusen wurde eine "5%ige Caseinlösung in 0,5%iger Soda (Na_2CO_3)" injiziert. Die Injektionsmenge betrug 0,3 ml und wurde fünfmal wöchentlich subcutan, unter die Rückenhaut verabreicht.

Gruppe B — Sie bestand aus 35 Mäusen, wurde gleich behandelt wie Gruppe A und erhielt zusätzlich siebenmal wöchentlich eine Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Zur Bestrahlung wurde eine Quarzlampe, Marke "Orginal-Hanau" (Tischgerät, 220 V, 400 W, verwendet. Die Bestrahlungsdauer betrug täglich zunächst 20 Minuten, nach der dritten Woche wegen zunehmender Mortalität nur noch 17 Minuten, bei einem Abstand der Strahlungsquelle von 0,35 m.

Kontrollgruppe — Sie bestand aus 10 Tieren und wurde nur, wie oben angegeben, mit ultraviolettem Licht bestrahlt.

Nach der zweiten, dritten, vierten, siebten und neunten Woche wurden von Gruppe A und B je 5, von der Kontrollgruppe je 2 Tiere durch Dekapitation getötet.

---

1) Latz-Werke Euskirchen

a) Untersuchung der Serumeiweiße

Vor dem Töten wurde den Tieren unter Äthernarkose mit heparinbelegten, angespitzten Hämatokritröhrchen Blut aus dem Venenplexus der Orbita entnommen. Durch die Erhitzung der Röhrchen beim Anspitzen über der Flamme wurde das Heparin zerstört, so daß es zur Gerinnung des Blutes innerhalb der Röhrchen kam. Das durch Zentrifugation gewonnene Serum wurde dann mit der Papierelektrophorese (Methode nach BECKMANN, Veronal Puffer pH 8,6, Auftragsmenge 0,01 ml) auf den Gehalt an Serumeiweißen untersucht.

b) Histologische Auswertung

Den getöteten Tieren wurden Leber, Nieren und Milz entnommen und in 4%iger Formalinlösung fixiert.
Zur Verlaufskontrolle wurden 10 - 12 µ dicke, kongorotgefärbte Gefrierschnitte hergestellt und polarisationsoptisch untersucht.
Die endgültige Auswertung erfolgte an 7 µ dicken Paraffinschnitten von Milz und Leber und zwar von den Tieren, die nach drei-, vier-, sieben- und neunwöchiger Behandlung getötet worden waren. Von den genannten Organen aller Tiere wurden Kongorot und Methylgrün-Pyronin gefärbte Präparate hergestellt. Die mit Kongorot gefärbten Schnitte wurden am Polarisationsmikroskop von "Leitz, Wetzlar" untersucht. Außerdem wurden von den amyloidpositiven Organen nach der PAS-Methode gefärbte Präparate hergestellt.

VII. ERGEBNISSE

A. MORTALITÄT

Von den Tieren der Gruppe B, die mit Casein und ultraviolettem Licht behandelt wurden, sind während den ersten drei Wochen 11 gestorben. Nach Reduzierung der Bestrahlungsdauer starb bis zur neunten Woche von dieser Gruppe nur noch 1 Tier.
Die Mortalität bei den Tieren der Gruppe A, die nur mit Casein behandelt wurden, belief sich auf 4 Tiere während der ganzen Versuchsdauer.

B. MAKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN

An den Injektionsstellen in Rücken und Nackengegend bildeten sich zunächst in der Subcutis gelegene, entzündliche, eitrige Herde und Granulome. Diese entwickelten sich nach 2 bis 3 Wochen zu sehr großen Abszessen mit Durchmessern bis zu 1 cm.

Bei den zusätzlich mit ultraviolettem Licht bestrahlten Tieren stellten sich außerdem Verbrennungserscheinungen an Ohrmuscheln und Schwanzspitze ein. Sie führten zu starker Schwellung, Abschuppung und Verschorfung der Haut an den betreffenden Stellen. Erblindung trat nur bei 3 Tieren nach siebenwöchiger Behandlung ein.

Die Milzgröße nahm kontinuierlich zu und betrug nach 9 Wochen ein mehrfaches der Norm. Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und B war nicht vorhanden. Die Lebern zeigten gegen Ende des Versuchs Anzeichen einer Vergrößerung, dies war aber nicht mit Sicherheit festzustellen.

Bei den Tieren der Kontrollgruppe, die nur Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht unterworfen wurden, waren außer den Verbrennungen an Ohrmuscheln und Schwanz sowie Erblindung in einem Fall keine Veränderungen zu verzeichnen.

C. HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE BEFUNDE

Bei der Auswertung des histologischen Materials ergab sich hinsichtlich des Amyloidbefalls folgendes Bild:

Tab. 2: Amyloidbefall und Ausbreitung der mit Casein und ultraviolettem Licht behandelten Tiere (Gruppe B)

Anzahl		Amyloidbefall		Amyloidausbreitung		
Wochen	Tiere	-	+	Milz	Leber	Niere
3	5	5	0	0	0	0
4	5	5	0	0	0	0
7	5	1	4	4	3	0
9	3	0	3	3	3	0

Demgegenüber entwickelte sich bei den nur mit Casein behandelten Tieren der Gruppe A nur in 2 von 5 Fällen nach neunwöchiger Behandlung Amyloid in Milz und Leber.

In den nun folgenden Untersuchungen wurde das Hauptaugenmerk auf die Veränderungen des aktiven Mesenchyms und auf die morphologischen Beziehungen des Amyloids zum aktiven Mesenchym gerichtet.

Die Amyloidentwicklung in der Milz:

Beim Betrachten der Milzpräparate fällt zunächst auf, daß unter der amyloiderzeugenden Behandlung die Grenze von der weißen zur roten Milzpulpa undeutlich wird. Der Grund dafür ist eine Zellvermehrung in der roten Pulpa. Dort erkennt man Riesenzellen, die manchmal in Gruppen angeordnet sind und Infiltrate von neutrophilen (Ringkernige), eosinophilen sowie lymphoiden Zellen. Das Auftreten dieser Zellarten ist aber nicht spezifisch, sondern ändert sich von Tier zu Tier. Der Lymphocytengehalt in den Follikeln ist wechselnd, er kann leicht vermehrt, aber auch vermindert sein.

Weitgehend spezifisch ist dagegen die Vermehrung der Retikulum- und Plasmazellen in der roten Pulpa. Die Retikulumzellen sind dabei nicht in Proliferaten angeordnet - manchmal kommen Nester mit 3 bis 4 Zellen vor - sondern eher

gleichmäßig verteilt. Dagegen sind die Plasmazellen bei starker Proliferation mehr haufenweise angeordnet.

Schon nach dreiwöchiger Behandlung zeigt sich eine Zunahme der Retikulumzellen, die bei Gruppe B wesentlich stärker ist als bei Gruppe A. Die dabei auftretenden pyroninophilen Zellen sind überwiegend den Retikulumzellen zuzuordnen. Der Gehalt an pyroninophilen Plasmazellen ist dagegen gering und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und B, im Ganzen weisen aber die Tiere der Gruppe B mehr pyroninophile Zellen auf.

Nach der vierten Woche ist eine weitere kontinuierliche Zunahme an Retikulumzellen im Allgemeinen und an pyroninophilen Retikulum- und Plasmazellen im Besonderen bei beiden Gruppen zu verzeichnen. Diese Zunahme ist bei den bestrahlten Tieren (Gruppe B) stärker. Auffällig ist dabei das Verhalten der Plasmazellen, die bei Gruppe B, nun schon zu kleineren Haufen angeordnet, im Verhältnis zu den Retikulumzellen einen deutlich erkennbaren Anteil der pyroninophilen Zellen ausmachen.

Die ersten Amyloidablagerungen treten bei Gruppe B nach siebenwöchiger Behandlung auf, während die Tiere der Gruppe A bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Amyloid entwickelt haben. Das Amyloid wurde bei Kongorotfärbung durch die anomale, grüne Polarisationsfarbe eindeutig als solches identifiziert.

Bei schwach ausgeprägter Form zeigen sich nur pinselstrichartige Spuren von Amyloid nahe der Follikel-Pulpagrenze. Die Amyloidfasern liegen dabei sowohl in den Wänden von kleinen Gefäßen und Sinus - häufig sehr dicht an die Sinusendothelzellen angelagert - als auch im Interstitium der roten Pulpa. Hier besteht eine enge räumliche Beziehung zwischen Amyloidfasern und Retikulumzellen, denen sie angelagert sind, manchmal in zentrifugaler oder tangentialer Richtung von ihnen weggehend oder sie umhüllend. Die Dichte in der Anordnung der Amyloidfasern nimmt dabei mit wachsender Entfernung von den zuerst befallenen Gefäßen ab. In starker ausgeprägten Fällen treten perifollikuläre Amyloidringe um sämtliche Follikel auf. Diese sind zum Follikel hin verhältnismäßig scharf begrenzt und lösen sich in Pulparichtung zu Schollen auf. Sie enthalten zum Teil sehr viele zellulare Einschlüsse, die nach der Kernform Retikulum- und Sinusendothelzellen zuzuordnen sind. Je dichter die Amyloidfasern angeordnet sind, desto weniger Zellen - oft mit Kernpyknose - sind anzutreffen. Die Dichte der Faserstruktur nimmt vor allem gegen den pulpawärts gerichteten Rand ab. Hier liegen zahlreiche Retikulum- und Plasmazellen. An sie angelagert findet man feine Amyloidfäserchen und -fädchen, die meistens im Amyloidring inserieren. Weiter entfernte Retikulum-

zellen sind manchmal von schmalen, polarisationsoptisch grün aufleuchtenden Höfen umhüllt, ohne daß eine Verbindung zu der perifollikulären Amyloidablagerung besteht. Ob es sich dabei um das Cytoplasma dieser Zellen handelt, kann lichtmikroskopisch nicht entschieden werden.
Außerdem treten in der roten Pulpa drusenförmige Amyloidablagerungen auf, die gelegentlich mit den perifollikulären Amyloidringen kommunizieren. Sie enthalten zahlreiche zelluläre Einschlüsse, die den Charakter von Retikulumzellen haben. Das Verhalten der Zellen in den Randstrukturen ist gleich wie bei den oben erwähnten perifollikulären Ablagerungen.

Was das Verhalten der Retikulumzellen anbetrifft, so haben diese von der vierten bis zur siebten Woche bei der amyloidbefallenen Gruppe B nicht mehr zugenommen. Der Gesamtgehalt an pyroninophilen Zellen ist aber trotz Amyloidbefall nur leicht zurückgegangen. Dies erklärt sich aus dem Verhalten der pyroninophilen Plasmazellen, die weiterhin angestiegen sind und nun etwa die Hälfte aller pyroninophilen Zellen ausmachen. Unmittelbar am Rand der Amyloidablagerungen wird dies besonders deutlich. Hier ist sowohl in der Anzahl als auch in der färberischen Intensität eine Verschiebung der pyroninophilen Zellen zu Gunsten der Plasmazellen eingetreten. Entsprechend findet man am Rand der Amyloidablagerungen mehr PAS-positive Retikulum- als Plasmazellen. Der Cytoplasmasaum dieser PAS-positiven Retikulumzellen ist verhältnismäßig schmal und unscharf begrenzt.

Auch bei der amyloidnegativen Gruppe A haben die Retikulumzellen nicht mehr zugenommen. Dagegen ist hier die Anzahl der pyroninophilen Zellen mit der Zunahme an Plasmazellen weiter angestiegen und liegt etwa gleich hoch wie in den amyloidpositiven Milzen der Gruppe B.

Nach neunwöchiger Behandlung haben alle Tiere der Gruppe B starke Amyloidablagerungen in Form von perifollikulären Ringen und Drusen in der roten Pulpa entwickelt. Der absolute Gehalt an Retikulumzellen ist gleich geblieben, dagegen hat die Anzahl an eindeutig pyroninophilen Zellen stark abgenommen, besonders hinsichtlich der Retikulumzellen. Die pyroninophilen Plasmazellen überwiegen nun nicht nur in Amyloidnähe, sondern in der ganzen Pulpa. Dementsprechend sind umgekehrt die PAS-positiven Retikulumzellen gegenüber den PAS-positiven Plasmazellen im Übergewicht.
Andererseits hat sich bei Gruppe A zu diesem Zeitpunkt nur bei 2 von 5 Tieren Milzamyloid gebildet. Diese Ablagerungen sind bei beiden Tieren ausgeprägt und treten ebenfalls perifollikulär und drusenartig auf. Der Gehalt an Retikulumzellen und pyroninophilen Zellen ist jetzt vor allem bei den amyloidnegativen Tieren höher als in Gruppe B. Dagegen haben die Plasma-

zellen nicht mehr zugenommen und sind etwa gleich stark vertreten wie bei den zusätzlich bestrahlten Tieren.

Hinsichtlich der drusenförmigen Amyloidablagerungen kann gesagt werden, daß diese in beiden Gruppen nur in besonders retikulumzellreichen Milzen vorkommen.

Bei der nur mit UV-Licht bestrahlten Kontrollgruppe ergaben sich keine morphologischen Veränderungen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß durch die zusätzliche UV-Bestrahlung die mesenchymale Proliferation und Pyroninophile früher und in stärkerem Ausmaß aufgetreten ist und sich wieder bälder zurückgebildet hat. Zeitlich kongruent hat sich dabei das Amyloid zuerst bei den UV-bestrahlten Tieren entwickelt. Dieser Effekt bezieht sich mehr auf die Retikulum- als auf die Plasmazellen, deren Pyroninophile während der Amyloidentstehung nicht auffallend stark abgenommen hat. Morphologische Unterschiede bestehen zwischen den Amyloidablagerungen bei beiden Gruppen nicht.

Die Proliferation der RE-Zellen und die Stärke der Pyroninophilie wurden subjektiv in vier Grade eingeteilt und in Tabelle 3 übersichtlich dargestellt. Die Einteilung geht von + = schwach, ++ = mittel, +++ = stark bis ++++ = sehr stark. Bei der Bewertung der pyroninophilen Zellen wurden auch die pyroninophilen Plasmazellen mit einbezogen.

Tab. 3: Übersicht über Proliferationsstärke der RE-Zellen und Gehalt an pyroninophilen Zellen bei den einzelnen Tieren und Organen

Gruppe A (Casein)

Anzahl		Proliferation								Pyroninophilie							
Wochen:	Tiere:	Milz			Leber					Milz			Leber				
		+	++	+++	+	++	+++	++++		+	++	+++	+	++	+++		
3	5	4	1	-	5	-	-	-		3	2	-	4	1	-		
4	5	2	3	-	4	-	1	-		1	4	-	3	2	-		
7	5	2	3	-	2	3	-	-		-	3	2	1	3	-		
9	5	-	3	2	4	1	-	-		1	2	2	4	1	-		

Gruppe B (Casein u. UV-Bestrahlung)

Anzahl		Proliferation								Pyroninophilie							
Wochen:	Tiere:	Milz			Leber					Milz			Leber				
		+	++	+++	+	++	+++	++++		+	++	+++	+	++	+++		
3	4	-	3	1	2	2	-	-		2	2	-	2	2	-		
4	5	-	2	3	2	1	2	-		-	1	4	-	2	3		
7	5	-	2	3	1	1	1	2		-	3	2	-	3	2		
9	3	-	3	-	-	2	1	-		3	-	-	2	1	-		

Über die Stärke des Amyloidbefalls bei den einzelnen Tieren gibt Tabelle 4 Auskunft. Für die Einteilung in die einzelnen Stärkegrade wurden folgende Kriterien herangezogen:

a) Milz:[1)]
- (+) Spuren von Amyloid,
- \+ einfache Ringe um alle oder einzelne Follikel,
- ++ die Ringe berühren sich gegenseitig,
- +++ diffuse Amyloidose.

b) Leber:[2)]
- (+) Amyloid nur um Interlobulärvene und im Glisson'schen Dreieck,
- \+ Amyloid in den peripheren Sinus,
- ++ Amyloid erstreckt sich über das ganze Läppchen,
- +++ Amyloid verdrängt das Leberparenchym.

Tab. 4: Amyloidstärke bei den einzelnen Tieren und Organen

	Gruppe A						Gruppe B					
Wochen	Milz			Leber			Milz			Leber		
	(+)	+	++	(+)	+	++	(+)	+	++	(+)	+	++
7	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	1	1
9	0	0	2	0	2	0	0	2	1	0	2	1

Die Amyloidentwicklung in der Leber

Im Verlauf der amyloiderzeugenden Behandlung hat sich in den Lebern eine starke mesenchymale Proliferation entwickelt. Diese erstreckt sich:

a) auf das Bindegewebe im Glisson'schen Dreieck,
b) auf die Uferzellen in den Lebersinusoiden.

---

1) Einteilung nach LETTERER zitiert in (37)
2) Eigene Einteilung

Die mesenchymalen Proliferate im Glisson'schen Dreieck liegen in schwach ausgeprägten Fällen vor allem um Arterie und Gallengang. Bei stärkerer Proliferation umfassen sie auch die Interlobulärvene, um sich in stark ausgeprägter Form, das Leberparenchym verdrängend, in die peripheren Teile des Leberläppchens auszudehnen. Neben Fibrocyten (-blasten) fallen auch lymphoide Zellen und vereinzelt Plasmazellen auf.

Die Zunahme der Uferzellen erstreckt sich über das gesamte Leberläppchen, tritt aber bevorzugt in den mehr peripher gelegenen Regionen auf. Neben einer allgemeinen Zunahme der Uferzellen, die oft in Ketten von mehreren Zellen hintereinander in den Sinusoiden liegen, treten auch knötchenförmige Proliferate auf. Diese bestehen in schwach ausgeprägter Form nur aus wenigen Zellen (5 bis 10), können sich aber, unter Verdrängung der Leberepithelien, zu Proliferaten mit über 100 Zellen ausdehnen.

Berücksichtigt man sowohl den Zellgehalt der Sinusoide allgemein, als auch Größe und Anzahl der Proliferate, so ergibt sich folgendes Bild:
Bei Gruppe A und B nimmt der Gehalt an einzelnen Uferzellen in den Sinusoiden ebenso wie Anzahl und Ausdehnung der Proliferate bis zur siebten Woche kontinuierlich zu. Im Ganzen ist aber der Zellzuwachs bei Gruppe A geringer.

Zwischen siebter und neunter Woche bleibt der Gehalt an Uferzellen bei Gruppe A und B etwa gleich, die Tendenz ist eher rückläufig. Grundsätzlich gleich verhalten sich auch die Proliferate in den Glisson'schen Dreiecken.

Pyroninophilie tritt in den Proliferaten der Periportalfelder, in den Uferzellproliferaten und auch in den allein liegenden Uferzellen auf. Bei Gruppe B nimmt die Zahl der pyroninophilen Zellen bis zur vierten Woche zu. Nach siebenwöchiger Behandlung ist der Gehalt an pyroninophilen Zellen etwa gleich wie nach der vierten Woche und nimmt bis zur neunten Woche wieder ab. Demgegenüber ist in Gruppe A die Proliferation der pyroninophilen Zellen im Ganzen geringer und steigt bis zur siebten Woche kontinuierlich an, um bis zur neunten Woche wieder abzufallen.

Die Proliferationstärke und der Gehalt an pyroninophilen Zellen bei den einzelnen Tieren ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Einteilung geht, wie schon bei der Milz angegeben, von + = schwach bis ++++ = sehr stark.

Nach sieben Wochen können in den Lebern die ersten Amyloidablagerungen nachgewiesen werden. Sie erstrecken sich nach der neunten Woche auf sämtliche bestrahlte Tiere.
In den ersten Entwicklungsstadien tritt das Amyloid in Form von dünnen Fäser-

chen in den Wänden der Interlobulärvenen auf und setzt sich meistens in die mesenchymalen Proliferate im Glisson'schen Dreieck fort. Bei stärkerem Befall findet man das Amyloid in Gestalt von feinen bandartigen Ablagerungen im Dissé'schen Raum, wo es sich je nach Ausprägung von der Läppchenperipherie aus in Richtung Zentralvene vorschiebt. Dabei besteht eine enge räumliche Beziehung zwischen Amyloidablagerungen und Uferzellen, denen sie anliegen und die sie öfters umhüllen. Schließlich tritt das Amyloid bei zwei stärker ausgeprägten Fällen auch in den Uferzellproliferaten auf. Hier liegt es zwischen den betreffenden Zellen entweder über das ganze Proliferat verteilt oder nur in randständigen Partien. Bei einigen anderen Proliferaten liegt das Amyloid mehr in Klumpenform in der Proliferatmitte. Die umgebenden Zellen sind hierbei dicht aneinandergedrängt, während die in der Amyloidsubstanz befindlichen Zellen weiter auseinanderliegen und zum Teil Kernpyknosen aufweisen. Das Amyloid ist auch in der Leber deutlich PAS-positiv, die Anzahl der in der Nachbarschaft liegenden PAS-positiven Zellen ist aber im Verhältnis zur Amyloidmasse relativ gering.

Bei Gruppe A haben sich erst nach neunwöchiger Behandlung in 2 von 5 Fällen geringe Amyloidablagerungen entwickelt. Diese liegen im Periportalfeld und in wenigen peripheren Sinusoiden.

Fassen wir die Befunde zusammen, so kann gesagt werden, daß sich auch in der Leber durch die zusätzliche UV-Bestrahlung eine frühere und verstärkte Proliferation und Pyroninophile entwickelt hat. Dementsprechend ist bei dieser Gruppe zuerst und in größerem Prozentsatz Leberamyloid entstanden.

(Die Stärke des Amyloidbefalls in den Lebern der einzelnen Tiere ist aus Tabelle 4 ersichtlich.)

Ebenso wie bei der Milz ergaben sich bei der Kontrollgruppe auch hier keine morphologischen Veränderungen.

D. DAS VERHALTEN DER SERUMEIWEISSE

Die Normalwerte für die relative Zusammensetzung des Mäuseserums werden in der Literatur (56) mit 56,3% für Albumin, 13,6% für alpha-, 19,0% für beta- und 11,1% für gamma-Globulin angegeben.

Das Verhalten der einzelnen Serumfraktionen während der amyloiderzeugenden Behandlung ergibt sich aus Abbildung 1, welche eine Zusammenfassung der

einzelnen Befunde, unter Auftrennung in Albumin, alpha-, beta- und gamma-Globulinfraktion bringt. Die ausgezogenen Säulen zeigen die Streubreite der Werte innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen.
Die Einzelwerte sind gesondert dargestellt.

Das Albumin weist bereits nach zweiwöchiger Behandlung bei allen Tieren einen erheblichen Abfall auf, der bis zur siebten Woche anhält, um danach wieder leicht anzusteigen.

Das Verhalten des alpha-Globulins ist durch einen relativ schnellen Anstieg mit Maximum in der vierten Woche gekennzeichnet. Danach sinken die Werte wieder ab, bleiben aber bis zum Versuchsende leicht erhöht.

Das beta-Globulin steigt bis zur vierten Woche nur geringfügig an und weist erst nach sieben Wochen einen stärkeren Anstieg auf. Eine Ausnahme machen dabei die bestrahlten Tiere (Gruppe B), bei denen schon nach vier Wochen ein verhältnismäßig starkes Ansteigen des beta-Globulins zu verzeichnen ist.

Im Verhalten der gamma-Globuline fällt ein starker Anstieg erst nach siebenwöchiger Behandlung auf.

Im Ganzen bestehen zwischen dem Verhalten der Serumeiweiße bei Gruppe A und B keine eindeutigen Unterschiede. Lediglich die beta-Globuline sind nach der vierten Woche bei Gruppe B etwas stärker erhöht, dies gleicht sich aber bis zum Auftreten des Amyloidbefalls nach sieben Wochen wieder aus.

Faßt man diese Befunde zusammen, so ergibt sich folgendes:

a) Die Tiere reagieren auf die amyloiderzeugende Behandlung - mit oder ohne zusätzliche UV-Bestrahlung - mit einem starken Anstieg der Serumglobulinfraktionen und mit einer entsprechenden Reduktion des Albumingehaltes.

b) Im zeitlichen Ablauf dieser Reaktion ergibt sich zunächst ein stärkeres Ansteigen der alpha-Globulinfraktion und ein schwächeres Ansteigen des beta-Globulins. Am Ende dieser ersten, an das Bild der akuten Entzündung erinnernden Reaktionskonstellation, erhöhen sich die gamma-Globuline und es entsteht das Bild der chronisch entzündlichen Reaktionskonstellation.

c) Bei nahezu gleichem Ablauf der Serumeiweißveränderungen bei beiden Gruppen hat sich bei Gruppe B früher und in größerem Umfang Amyloid entwickelt.

d) Während, vor und nach dem Amyloidbefall kommt es nicht zum Erliegen der Produktion irgendeiner Fraktion der Serumglobuline, insbesondere nicht der gamma-Globulinfraktion.

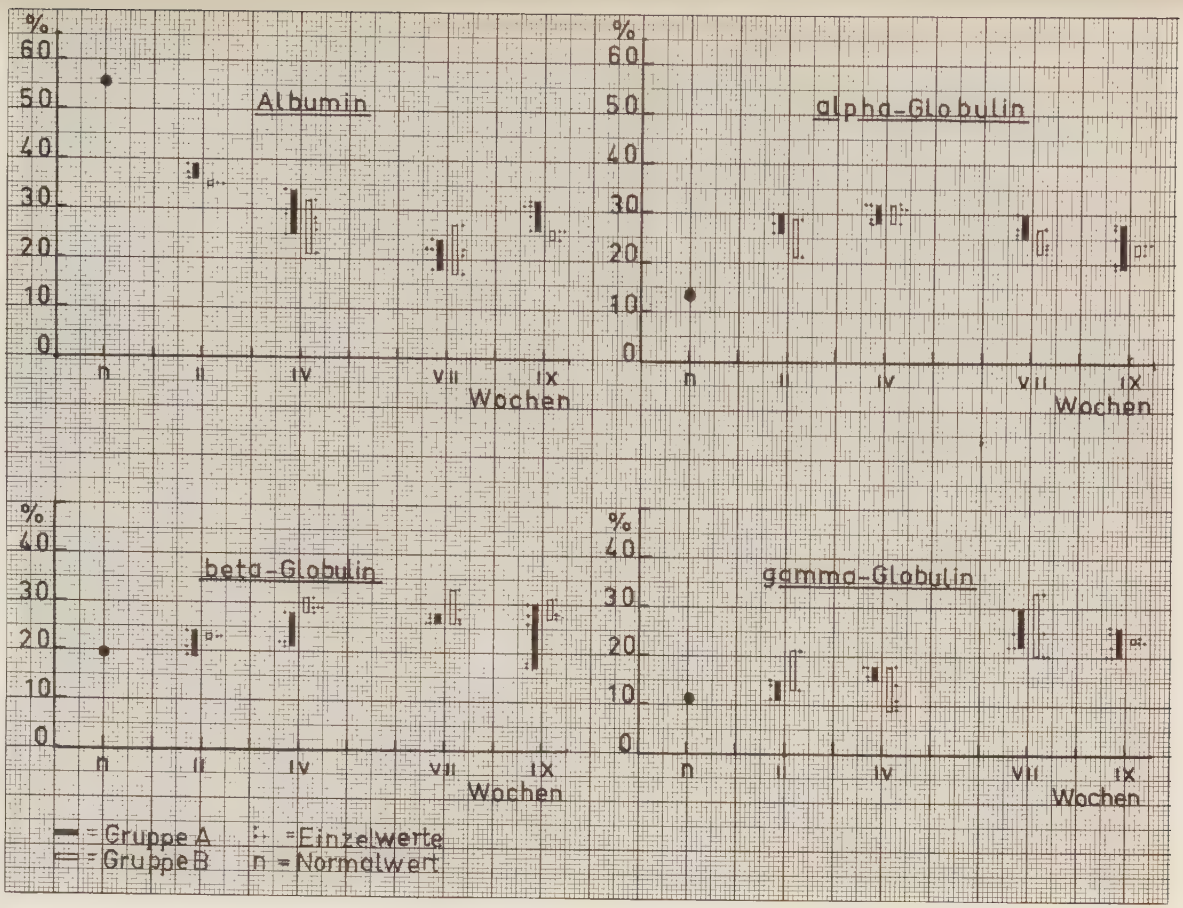

Abb. 1: Verhalten des Serumeiweißbildes im Amyloidversuch mit und ohne zusätzliche UV-Bestrahlung

VIII. DISKUSSION

Untersuchungen über die Bluteiweißzusammensetzung während des Amyloidexperiments ließen vermuten, daß zwischen Amyloidablagerung und den Veränderungen im Bluteiweißbild ein Kausalzusammenhang besteht (6, 28, 46, 50).

Ebenso wie in den obengenannten Untersuchungen konnte auch in den vorliegenden zunächst eine Erhöhung der alpha- und beta-Globulinfraktion und später, in die Konstellation der chronischen Entzündung übergehend, eine Erhöhung der gamma-Globuline festgestellt werden.

Zwar trat auch hier zur Zeit der stärksten gamma-Globulinvermehrung Amyloid auf, doch fiel bei nahezu gleich verlaufenden Bluteiweißveränderungen bei der nur mit Casein behandelten und der zusätzlich mit UV-Licht bestrahlten Gruppe eine unterschiedliche Reaktion hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Amyloidose und der Zahl der amyloidbefallenen Tiere auf.

Faßt man den Gehalt an gamma-Globulinen als Maßstab für die Antikörperproduktion auf, obwohl nicht alle gamma-Globuline den Antikörpern gleichgesetzt werden dürfen (57), so wies die Antikörperproduktion bei beiden Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Da auch die verabreichte Antigenmenge bei beiden Gruppen gleich war, läßt es sich schwer vorstellen, daß ein Überwiegen der antigenen Substanzen bzw. ein Antikörpermangel im Serum zu einer Antigen-Antikörperbindung im Gewebe und somit zur Amyloidose führt. Denn sonst hätte ja in beiden Gruppen in vergleichbaren Ausmaßen Amyloid entstehen müssen. Dem entsprechen Befunde von SCHNEIDER, wonach beim Kreuzen von Seren von amyloidbefallenen und nicht befallenen Tieren, bei gleicher Vorbehandlung, mit der Agargeldiffusionsmethode keine Präzipitatlinien entstehen (56).

Während, wie schon erwähnt, zwischen beiden Gruppen kein deutlicher Unterschied im Verhalten des Bluteiweißbildes bestand, unterschieden sich die histologisch faßbaren Veränderungen hinsichtlich des aktiven Mesenchyms eindeutig. Es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, daß möglicherweise durch lokale Einflüsse wie Oberflächenfaktoren, hervorgerufen durch die stärkere und zeitlich früher einsetzende mesenchymale Proliferation bei den bestrahlten Tieren, der Amyloidausfällungsprozeß aus den Serumglobulinen gefördert wurde.

Andererseits gibt es aber klinische Fälle von Amyloidose mit Hypo- bzw. Agammaglobulinämie (13, 62, 63). Da außerdem an künstlich erzeugten Antigen-Antikörperkomplexen, die gamma-Globulin enthielten, keine Fibrillenstruktur nachgewiesen werden konnte (18) und auch gereinigte Amyloidfasern keine identischen Antigendeterminanten mit gamma-Globulin besitzen (9) erscheint eine Amyloidbildung aus Serumglobulinen unwahrscheinlich.

Daher kommt dem Verhalten des aktiven Mesenchyms vor bzw. während der Amyloidentstehung eine besondere Bedeutung zu. Durch die amyloiderzeugende Behandlung mit Casein entwickelte sich eine starke mit Pyroninophilie einhergehende Proliferation der Retikulum- und Plasmazellen in der Milz sowie der Uferzellen und mesenchymalen Zellen des Periportalfeldes in der Leber. Dabei hat die zusätzliche UV-Bestrahlung diese Reaktion, vor allem hinsichtlich der RE-Zellen, verstärkt und beschleunigt.
Entsprechend TEILUM's Zweiphasentheorie hat sich dann bei diesen Tieren die Pyroninophilie der RE-Zellen in Leber und Milz bälder zurückgebildet und wurde auch früher als bei den nur mit Casein behandelten Tieren durch PAS-Posivität dieser Zellen ersetzt. Zeitlich übereinstimmend trat dann hier zuerst und in größerem Umfang Amyloid auf. Dieser Wechsel von der pyroninophilen in die PAS positive Phase vollzog sich in der Milz vor allem am Follikelrand in der Nähe der ersten Amyloidablagerungen.

Diese zeitliche und räumliche Übereinstimmung zwischen dem Phasenwechsel in der histochemischen Reaktion der RE-Zellen und dem Auftreten von Amyloid läßt auf eine aktive Beteiligung dieser Zellen an der Amyloidproduktion schließen. Dies bestätigen auch Befunde von WERDELIN und RANLØV, wonach Milzzellen von amyloidkranken Mäusen nach intravenöser Übertragung auch in den Milzen gesunder Tiere Amyloid produzieren (70). Dazuhin kommt die enge topographische Beziehung des Amyloids zu den Retikulumzellen in der Milz und den Uferzellen in der Leber. Diese wird durch die drusenförmigen Ablagerungen in sehr zellreichen Milzen besonders deutlich. Dabei enthalten die Drusen im Verhältnis zu den perifollikulären Amyloidringen viele Retikulumzellen mit nur sehr wenigen Kernpyknosen, so daß man den Eindruck hat, als ob hier eine plötzliche, von diesen Zellen ausgehende Amyloidproduktion stattgefunden habe.
Im Gegensatz zu SCHNEIDER (56) konnte auch in den Lebern eine topographische Beziehung zwischen Uferzellen und Amyloid beobachtet werden.

Diese Befunde, die eine zelluläre Sekretion des Amyloids am Ort der Ablagerung nahelegen, werden durch elektronenoptische Untersuchungen von CAESAR gestützt, wonach das Ergastoplasma von Sinusendothelzellen in der Leber und

von Plasmazellen in der Milz während der Amyloidbildung stark aufquillt (7). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch GAFNI u. a. (17), die in Amyloidtumoren, bei multiplem Myelom, in Amyloidnähe Fibrocyten und Fibroblasten mit den Zeichen aktiver Sekretion fanden sowie GUEFT und GHIDONI (18), die eine enge Beziehung zwischen Amyloidfibrillen und Palade-RNS-Granula sowie der Membran des endoplasmatischen Retikulums von Histiocyten beobachteten.
Nach BATTAGLIA (2) und COHEN (12) soll Amyloid sogar intrazellulär vorkommen.

Während für die perisinusoidale Amyloidproduktion in der Leber praktisch nur die Sinusendothelzellen in Frage kommen, werden für die Amyloidproduktion in der Milz neben den Retikulum- auch die Plasmazellen diskutiert. Für die Beteiligung von Plasmazellen sprechen vor allem die bereits erwähnten Befunde von CAESAR (7).
Auch TEILUM befürwortet auf Grund seiner Untersuchungen vor allem eine Produktion durch Plasmazellen, läßt aber eine Beteiligung der Retikulumzellen offen (62).
Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen die vorliegenden Ergebnisse, die eine überwiegende Amyloidproduktion durch Retikulumzellen nahelegen. Dies geht daraus hervor, daß sich der Wechsel von der pyroninophilen zur PAS-positiven Phase vor allem an dieser Zellart vollzogen hat. Außerdem enthalten die drusenförmigen Ablagerungen überwiegend Retikulumzellen. Eine Beteiligung der Plasmazellen kann aber nicht zwingend ausgeschlossen werden. Der trotz Amyloidbefall hohe Gehalt an pyroninophilen Plasmazellen erklärt auch, daß - im Gegensatz zu den Beobachtungen von TEILUM (62) - die gamma-Globulinwerte nicht abgesunken sind.

Die Art der Amyloidablagerung mit einer in den Lebersinusoiden von peripher nach zentral fortschreitenden und in der Milz bei den kleinen perifollikulären Gefäßen und Sinus beginnenden Amyloidproduktion läßt an ein bereits von LINKE (27), aufgrund seiner Versuche an Parabiosetieren, postuliertes amyloiderzeugendes Agens denken. Und zwar könnte man sich vorstellen, daß die Clearance dieses oder dieser Stoffe eine aktive Leistung der RE-Zellen ist. Dadurch wäre die Konzentration dieser Substanz zunächst in der Läppchenperipherie bzw. in der Nähe der kleinen Milzgefäße am größten, was dort dann zuerst zur Amyloidbildung führt. Inwieweit die Annahme eines solchen Agens gerechtfertigt ist, müßte noch durch spezielle Untersuchungen geklärt werden.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt der Arbeit war die Frage, ob und wie sich das Verhalten der mesenchymalen Zellen in Leber und Milz unter dem Einfluß von ultraviolettem Licht bei der experimentellen, caseininduzierten Amyloidose ändert, welche Folgen sich daraus für die Amyloidbildung ergeben und welche Beziehungen zwischen Serumglobulinen und Amyloidose bestehen. Dabei ergab sich folgendes:

Die Amyloidentwicklung in Leber und Milz verläuft, mit oder ohne zusätzliche UV-Bestrahlung, zweiphasig, wobei eine Phase mit Pyroninophilie der RE-Zellen von einer amyloiden Phase mit PAS-Positivität dieser Zellen an Stellen wo Amyloid entsteht, abgelöst wird.
Dabei führt die zusätzliche UV-Bestrahlung schneller und bei einem größeren Prozentsatz von Tieren zur Amyloidose. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, daß es unter dem Einfluß von ultraviolettem Licht,

1) zu einer stärkeren Proliferation der Retikulumzellen in der Milz und der Uferzellen in der Leber kommt,

2) der Wechsel von der pyroninophilen zur PAS-positiven Phase früher eintritt,

als bei der alleinigen Behandlung mit Casein.

Die enge Beziehung zwischen Retikulum- bzw. Uferzellen und Amyloid kommt auch dadurch zum Ausdruck, daß dieses bei den zusätzlich bestrahlten Tieren in Uferzellproliferaten der Leber und in besonders retikulumzellreichen Milzen in Form von Drusen aufgetreten ist.

Die Proliferation der pyroninophilen Plasmazellen in der Milz hat gegenüber den Retikulumzellen später eingesetzt und während der Amyloidbildung zu keiner auffallend starken Suppression dieser Zellen geführt. Diese Tatsache läßt auf eine überwiegende Beteiligung der Retikulumzellen an der Amyloidproduktion schließen, ohne daß diese für die Plasmazellen eindeutig verneint werden kann.

Was das Verhalten der Serumeiweiße anbetrifft, so wurden diese durch die zusätzliche UV-Bestrahlung nicht beeinflußt. Sie zeigten während der amyloiderzeugenden Behandlung zunächst das Bild der akuten Entzündung mit Erhöhung der alpha- und beta-Globuline und wiesen dann mit dem Ansteigen der gamma-

Globuline die Konstellation der chronischen Entzündung auf. Trotz nahezu gleichem Ablauf der Serumeiweißveränderungen hat sich bei den UV-behandelten Tieren früher und in einem höheren Prozentsatz Amyloid entwickelt.

Für die Pathogenese der Amyloidose ergibt sich aus diesen Befunden eine aktive Beteiligung der RE-Zellen an der Amyloidproduktion, während die begleitende Hyperglobulinämie als Entstehungsursache unwahrscheinlich ist.

LITERATUR

1.) APITZ, K.: Die Paraproteinose.
Virchows Arch. path. Anat. 306, 631 (1940)

2.) BATTAGLIA, S.: Zur Amyloidgenese.
Klin. Wschr. 39, 795 (1961)

3.) BATTAGLIA, S.: Elektronenoptische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus.
Beitr. path. Anat. 126, 300 (1962)

4.) BENDITT, E.P., D. LAGUNOFF, N. ERIKSEN und O.A. ISERI: Amyloid. Extraction and preliminary characterization of some proteins.
Arch. Path. 74, 323 (1962)

5.) BENNHOLD, H.: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot.
Münch. med. Wschr. 44, 1537 (1922)

6.) BOHLE, A., F. HARTMANN und W. POLA: Elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen bei experimentellem Mäuseamyloid.
Virchows. Arch. path. Anat. 319, 231 (1950)

7.) CAESAR, R.: Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose.
Z. Zellforsch. 52, 653 (1960)

8.) CALKINS, E., A.S. COHEN, D. GITLIN: Immunochemical determinations of gamma globulin content of amyloid.
Fed. Proc. 17, 431 (1958)

9.) CATHCART, E.S., COHEN, A.S.: The relation between isolated amyloid fibrils and human gamma globulin and its subunitis.
J. Immun. 96, 239 (1966)

10.) COHEN, A.S. and CALKINS, E.: Electron-microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins.
Nature 183, 1202 (1959)

11.) COHEN, A.S., W.E. PAUL: Relationship of gamma globulin to the fibrils of secondary human amyloid.
Nature 197, 193 (1963)

12.) COHEN, A.S., GROSS, E. and SHIRAHAMA, T.: The light and electron-microscopic autoradiographic demonstration of local amyloid formation in spleen explants.
Am. J. Path. 47, 1079 (1965)

13.) CONN, H.O. and R. QUINTILIANI: Severe diarrhea controlled by gamma-globulin in patient with agammaglobulinemia. Amyloidosis and Thymoma.
Ann. Int. Med. 65, 528 (1966)

14.) CLERICI, E., PIERPAOLI, W. and M. ROMUSSI: Experimental Amyloidosis in Immunity.
Path. Microbiol. 28, 806 (1965)

15.) CLERICI, E., MOCARELLI, P., W. PIERPAOLI and M.L. VILLA: Induction of experimental amyloidosis in neonatally thymectomized mice.
Clin. exp. Immunol. 1, 425 (1966)

16.) CHRISTENSEN, H.E. and R. RASK-NIELSEN: Comparative morphologic, histochemical and serologic studies on the pathogenesis of casein-induced and reticulosarcoma-induced amyloidosis in mice.
J. nat. Cancer Inst. 28, 1 (1962)

17.) GAFNI, J., H.J. MERKER, S. SHIBOLET, F. SOHAR, H. HELLER: On the origin of amyloid.
Ann. Int. Med. 65, 1031 (1966)

18.) GUEFT, B., J.J. GHIDONI: The site of formation and ultrastructure of amyloid.
Am. J. Pathol. 43, 837 (1963)

19.) HELLER, H., MISSMAHL, H.P., SOHAR, E. and J. GAFNI: Amyloidosis: Its differentiation into perireticulin and peri-collagen types.
J. of Path. and Bact. 88, 15 (1964)

20.) HITZIG, W.H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Zitiert in (44)

21.) HUESTIS, D.W. and E.A. JAEGER: Studies on serum proteins, glucoproteins and sialic acid in experimental amyloidosis. Arch. Path. 70, 166 (1960)

22.) JANIGAN, D.T. and R.L. DRUET: Experimental amyloidosis. Role of antigenicity and rapid induction. Am. J. Path. 48, 1013 (1966)

23.) JANIGAN, D.T.: Experimental Amyloidosis. Structural relationships of amyloid and reticulin in tissue sections and isolated preparations. Am. J. Path. 49, 657 (1966)

24.) KING, L.S.: Atypical amyloid disease. With observations on an new silver stain for amyloid. Am. J. Path. 24, 1095 (1948)

25.) KUCZINSKY, M.H.: Edmund Goldmann's Untersuchungen über celluläre Vorgänge in Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate dargestellt und durch neue Versuche ergänzt. Virchows Arch. path. Anat. 239, 185 (1922)

26.) LACHMANN, P.J., H.J. MÜLLER-EBERHARD, H.G. KUNKEL and F. PARONETTO: The localization of in vivo bound complement in tissue sections. J. exp. Med. 115, 63 (1962)

27.) LINKE, R.: Das Parabioseexperiment und seine Anwendung zur Klärung einiger Fragen der Amyloid-Pathogenese. Inaug. Diss., Tübingen (1967)

28.) LETTERER, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids. Beitr. path. Anat. 75, 487 (1926)

29.) LETTERER, E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. path. Anat. 293, 34 (1934)

30.) LETTERER, E. und G. SCHNEIDER: Die Bedeutung des Bluteiweißbildes bei der Amyloidkrankheit. Plasma 1, 3 (1953)

31.) LETTERER, E.: Vierte Franz-Volhard-Gedächtnisvorlesung. Friedrich-Karl Schattauer Verlag, Stuttgart (1958)

32.) LOESCHKE, H.: Vorstellungen über das Wesen von Amyloid und Hyalin auf Grund von serologischen Versuchen.
Beitr. path. Anat. 77, 231 (1927)

33.) LUBARSCH, O.: Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid.
Virchows. Arch. path. Anat. 150, 471 (1897)

34.) MAXIMOW, A.: Histogenese experimentell hervorgerufener Amyloid-Entartung der Leber.
Virchows Arch. path. Anat. 153, 353 (1889)

35.) MELLORS, R.C. and L.G. ORTEGA: Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteriitis nodosa and secondary amyloidosis in man.

36.) MILLER, J.F.A.P.: Effect of neonatal thymectomy on the thymus.
Lancet 748 - 749 (1961)

37.) MISSMAHL, H.P. and M. HARTWIG: Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz.
Virchows Arch. path. Anat. 324, 498 (1953)

38.) MISSMAHL, H.P.: Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern?
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 65, 439 (1959)

39.) MISSMAHL, H.P.: Die Beeinflussung des polarisierten Lichtes durch die Amyloidsubstanz.
Ann. Histochem. Suppl. 2, 225 (1962)

40.) MISSMAHL, H.P. and J. GÄFNI: The basic lesions of amyloidosis - peri-reticular and peri-collagen amyloid deposition.
Harefush 64, 3 (1963)

41.) MISSMAHL, H.P.: Diagnose der generalisierten Amyloidosen.
Dtsch. med. Wschr. 90, 394 (1965)

42.) MISSMAHL, H.P.: Strukturanalyse des Amyloid. Polarisationsoptische Befunde am Amyloid.
In: G., Bruns, W. Zschiesche und S. Fritsch Nova Acta Leopoldina 31, 79 (1966)

43.) MISSMAHL, H.P.: Immunopathologie der Amyloidose.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart. (im Druck)

44.) OSSERMANN, E.P.: Amyloidosis: Tissue proteinosis: Gammaloidosis.
Ann. Int. Med. 55, 1033 (1961)

45.) OSSERMANN, E.P.: Amyloidosis and plasma-cell dyscrasia.
In: Grabarz, P., Miescher, P.A. "Immunopathologie". p 283,
Schwabe u. Co. Basel/Stuttgart (1966)

46.) OTT, H. und G. SCHNEIDER: Die Plasmaproteine bei experimenteller Amyloidose der weißen Maus.
Z. ges. exp. Med. 116, 545 (1951)

47.) RANDERATH, E.: Zur pathologischen Anatomie der sog. Amyloidnephrose zugleich ein Beitrag zur Frage der allgemeinen Amyloidose als Paraproteinose.
Virchows Arch. path. Anat. 314, 388 (1947)

48.) RANLØV, P.: The role of the thymus in experimental mouse amyloidosis.
Acta path. et microbiol. scand. 67, 42 (1966)

49.) RANLØV, P. and E. JENSEN: Homograft reaction in amyloidotic mice.
Acta path. et microbiol. scand. 67, 161 (1966)

50.) RANLØV, P.: Phagocytosis in experimental mouse amyloidosis.
Acta path. et microbiol. scand. 68, 19 (1966)

51.) REIMANN, H.A., KOUCKY, R.F., EKLUND, C.M.: Primary amyloidosis hinted to tissue of mesodermal origin.
Am. J. Path. 11, 977 (1935)

52.) RICHTER, G.W.: Alterations in serum-globulins during the formation and resorption of amyloid in rabbits.
J. exp. Med. 104, 847 (1956)

53.) ROMHANYI, G.: Über die submikroskopische Struktur des Amyloids.
Schweiz. Z. Path. 12, 253 (1949)

54.) SCHMIDT, M.B : Referat über Amyloid.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 7. Tagg. 1904

55.) SCHMITZ-MOORMANN, P.: Biochemische und histochemische Untersuchungen am Amyloid.
Virchows Arch. path. Anat. 334, 95 (1965)

56.) SCHNEIDER, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose. Immunologische, histochemische und morphologische Untersuchungen.
Ergebn. Path. 44, 1 (1964)

57.) SCHULTZE, A.E.: Bildung der Antikörper.
10. Colloquium der Gesellschaft für physiol. Chemie. "Dynamik des Eiweißes".
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960

58.) STRUKOV, A.I., V.V. SEROV and L.V. PAVLIKHINA: On the pathogenesis of amyloidosis.
Virchows. Arch. path. Anat. 336, 550 (1963)

59.) SYMMERS, W. ST.C.: Primary amyloidosis: a review.
J. clin. Path. 9, 187 (1956)

60.) TEILUM, G.: Cortisone-ascorbic-acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Machanism of action of cortisone on mesenchymal tissue.
Ann. Rheum. Dis. 11, 119 (1952)

61.) TEILUM, G.: Studies on pathogenesis of amyloidosis. Effect of Nitrogen-mustard in inducing amyloidosis.
J. Lab. clin. Med. 43, 367 (1954)

62.) TEILUM, G.: Pathogenesis of amyloidosis. The two-phase cellular theory of local secretion.
Acta path. et microbiol. scand. 61, 21 (1964)

63.) TEILUM, G.: Amyloidosis secondary to agammaglobulinemia.
J. Path. Bact. 88, 317 (1964)

64.) VAZQUEZ, J.J. and F.J. DIXON: Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescence technique.
J. exper. Med. 104, 727 (1956)

65.) VAZQUEZ, J.J., F.J. DIXON and A.J. NEIL: Demonstration of specific antigen and antibody in experimentally produced amyloid.
Am. J. Path. 33, 614 (1957)

66.) VIRCHOW, R.: Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Zellulose.
Virchows Arch. Path. Anat. 6, 135 (1854)

67.) VIRCHOW, R.: Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der pflanzlichen Zellulose beim Menschen.
Virchows Arch. path. Anat. 6, 268 (1854)

68.) VIRCHOW, R.: Über den Gang der amyloiden Degeneration.
Virchows Arch. path. Anat. 8, 364 (1855)

69.) VOGT, A. und H.G. KOCHEM: Histoserologische Untersuchungen mit fluoresceinmarkiertem Antikomplement.
Nachweis komplementbindender Substanzen im Amyloid.
Z. Zellforsch. 52, 640 (1960)

70.) WERDELIN, O. and P. RANLØV: Amyloidosis in mice produced by transplantation of spleen cells from casein-treated mice.
Acta path. et microbiol. scand. 68, 1 (1966)

Lebenslauf

Am 22. Dezember 1943 wurde ich, Hans-Joachim Feuerbacher, als Sohn des im Kriege gefallenen Zimmermeisters Wilhelm Feuerbacher und seiner Ehefrau Karoline geb. Hanselmann in Calw geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1950 - 1954 in Besenfeld (Kr. Freudenstadt), Alpirsbach (Kr. Freudenstadt) und in Nagold (Kr. Calw), wo ich 1954 in das Gymnasium eintrat. An dieser Schule legte ich im März 1963 die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1963 in Tübingen, wo ich im März 1966 die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1969 das Staatsexamen bestand.